

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

REV MED UNIV NAVARRA/VOL 46, N°4, 2002, 39-42

Utilidad de la infusión de adenosin trifosfato (ATP) en el diagnóstico de los pacientes con síncope de origen desconocido

D. Martín, S. Mejía, A. Berenguel, J. Palazuelos, P. Azcárate, S. Castaño, I. García*Departamento de Cardiología. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra***Correspondencia:**

Diego Martín Raymondi
Departamento de Cardiología
Clínica Universitaria
Avda. Pío XII, 36
31008 Pamplona
(dmartinr@unav.es)

Resumen

El síncope es una patología frecuente en los servicios de Urgencias que se acompaña de un alto índice de recurrencias. A pesar de las pruebas utilizadas en su estudio, en un alto porcentaje de pacientes no se puede filiar la etiología. Esta revisión analiza el fundamento, la utilidad y las implicaciones terapéuticas del test de infusión de ATP, recientemente incorporado en el estudio del síncope de origen desconocido.

Palabras clave: Síncope. Evaluación. Test ATP.

Introducción

El síncope, definido como una pérdida de la conciencia súbita sumada a una pérdida del tono postural, es una patología frecuente. Viene a suponer un 3-5% de todas las urgencias atendidas en los Centros hospitalarios¹ y un 1-3%² de los ingresos. Se calcula que aproximadamente un 27%³ de la población experimentará algún episodio sincopal a lo largo de la vida. La incidencia es variable según las edades y las series publicadas. En pacientes menores de 20 años se sitúa en torno a un 15%⁴, descendiendo a un 4% en los mayores de 75.

El índice de recurrencia de este trastorno es elevado, habiéndose estimado en un 35% en un seguimiento a 3 años⁵. La mayoría de recurrencias, el 82%⁶, se producen en los primeros 2 años.

A pesar de las numerosas exploraciones que se han ido incorporando en los últimos años al estudio del síncope, el síncope de origen desconocido (entendido como ausencia de diagnóstico etiológico tras el protocolo de estudio: Figura 1) sigue suponiendo un porcentaje relativamente elevado en este grupo de pacientes.

Etiología del síncope

La etiología del síncope es muy variada (Tabla 1). Independientemente del origen, a la hora de afrontar el estudio de

Summary

Syncope is a common clinical problem in the emergency room. Many patients have recurrences of syncope at follow up. Although many tests have been used for the evaluation of syncope, in some cases it is not possible to find the aetiology. In this paper we analyse the basis, utility and therapeutic implications of ATP test in the diagnosis of syncope of unknown origin.

Key words: Syncope. Evaluation. ATP test.

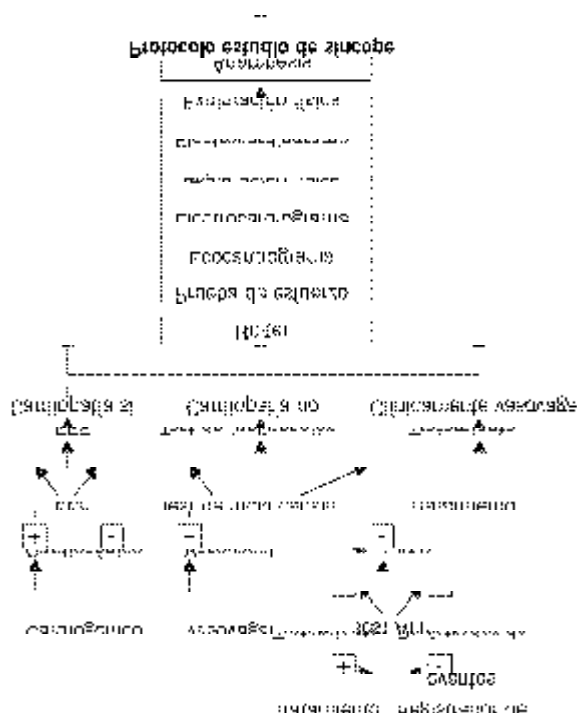
un paciente aquejado de un episodio sincopal, debemos plantearnos 3 preguntas fundamentales:

- ¿Es atribuible la pérdida de conciencia a un episodio sincopal?
- ¿Existe evidencia de enfermedad cardíaca funcional o estructural?
- ¿Existen hallazgos en la historia clínica que orienten la etiología?

Filiar correctamente la etiología del cuadro sincopal es importante ya que implica no solo consecuencias terapéuticas, sino también pronósticas. Es bien sabido que el síncope de causa cardíaca se asocia a una mayor mortalidad en comparación al síncope no cardíaco y al síncope de origen desconocido⁷.

Una vez que se haya constatado que la pérdida de conciencia se debe a un síncope, y que en la historia clínica no hay hallazgos que aclaren su etiología, el objetivo fundamental debe de ser en primer lugar descartar el origen cardíaco del síncope. Es recomendable en todo paciente la realización de un ECG de 12 derivaciones, un ecocardiograma que descarte alteraciones estructurales, un test de inducción de isquemia para descartar cardiopatía isquémica latente y la realización de un Holter. En aquellos en los que exista cardioaptía estructural o alteraciones basales en el ECG, debería realizarse un estudio electrofisiológico.

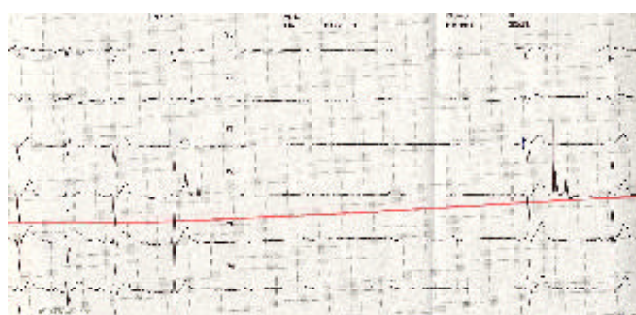
En un estudio reciente se ha demostrado que la evidencia de alteraciones cardíacas predice de forma independiente el

Figura 1. Protocolo de estudio en los pacientes con síncope

Tabla 1. Etiología del síncope

No Cardíaco	Síncope	Cardíaco
Síncope neurocardiogénico	Arrítmicos	
– Vasovagal típico	Taquiarritmias	
– Situacionales	– TSV	
(miccional, defecatorio...)	– Arritmias ventriculares malignas	
Hipotensión Ortostática	Bradiarritmias	
Hipersensibilidad del seno carotídeo	– Enfermedad del nodo sinusal	
Trastornos psiquiátricos	– BAV de 2º o 3º grado	
Trastornos neurológicos	– Bradiarritmia secundaria a tratamiento farmacológico	
– Insuf. Vascular cerebral	No arrítmicos	
– Afectación intracraneal	– Cardiopatías obstructivas (estenosis aórtica, miocardiopatía obstructiva...)	
– Migrañas	– Taponamiento cardíaco	
	– Hipertensión pulmonar	

origen cardíaco del síncope con una sensibilidad del 95%⁸. Por otro lado la ausencia de patología cardíaca descarta dicho origen en el 97% de los pacientes⁸.

Una vez descartadas las causas cardíacas del síncope se debe valorar la presencia de trastornos neurológicos que puedan explicar la sintomatología del paciente. Cuando el diagnóstico no se ha establecido según lo descrito anteriormente, o bien en pacientes sin cardiopatía estructural, antes de la reali-

Figura 2. Test de infusión de ATP positivo por bloqueo aurículo ventricular completo de 6 segundos de duración


zación del estudio electrofisiológico, debe sospecharse la existencia de síncope vasovagales. En estos pacientes la utilidad del test de la mesa basculante ha quedado demostrada en los últimos años^{9,10}. Se han desarrollado diferentes protocolos para la realización del test. Todos ellos se componen de una fase de bipedestación basal, con el paciente incorporado a 80 grados durante 45 minutos¹¹ y otra fase de provocación (ya sea con nitroglicerina¹² o isoproterenol¹³). Aunque estudios recientes (ISSUE)¹⁴ cuestionan la correlación entre la respuesta inducida en el test y la respuesta clínica real, dudando por tanto su utilidad a la hora de orientar el tratamiento. Es indudable su eficacia diagnóstica y probablemente el efecto placebo que ejerce sobre el paciente, al permitir además identificar los pródomos que preceden al episodio sincopal.

En aquellos pacientes en los que se haya realizado un estudio electrofisiológico, según las indicaciones dadas anteriormente, y no se hayan observado alteraciones, algunos autores sugieren la realización del test de la mesa basculante para intentar filiar el origen del cuadro¹⁵.

Tras la realización del test, en un elevado porcentaje de pacientes no se logra llegar a un diagnóstico etiológico del síncope. En estos pacientes se puede realizar la monitorización continua con registrador de eventos. Esta opción permite detectar alteraciones electrocardiográficas si bien no aporta información en cuanto al comportamiento de la PA.

Utilidad del ATP

El ATP y su nucleósido, adenosina, ejercen una potente acción vasodepresora sobre el nodo atrioventricular (AV)¹⁶. Esta actividad se puede reflejar en forma de bloqueo atrio-ventricular transitorio. Tradicionalmente la utilidad de la adenosina se ha limitado en cardiología a la terminación de taquiarritmias supraventriculares y a su empleo en los estudios de perfusión.

En cuanto al estudio del síncope de origen desconocido se ha postulado la utilidad que tendría en la fase de provocación del test de la mesa basculante. En los trabajos publicados por Shen *et al.*¹⁷ y Perez-Paredes *et al.*¹⁸, se empleó el ATP durante la fase de provocación, comprobando su eficacia en la inducción de la respuesta (efecto similar a la NTG o el isoproterenol). A la vista de estos trabajos se concluyó que el ATP ejercía su efecto fundamentalmente a través de un mecanismo vagal.

Posteriormente Flammang^{19,20} valoró la utilidad que el ATP pudiera tener de una forma independiente en el estudio de los pacientes con síncope, y más concretamente en la identificación de pacientes con elevado riesgo de respuesta cardioinhibidora de origen vagal. Tras los hallazgos de la realización de un protocolo sencillo en pacientes sanos y pacientes con síncope y presíncope recurrentes, definió unos criterios de positividad. Los pacientes que respondían a la infusión de ATP presentaban fundamentalmente bloqueos AV de tercer grado (84%) y en menor medida bloqueo senoauriculares (16%). Estos hallazgos electrocardiográficos concuerdan con estudios posteriores (Brignole *et al.*²¹). La indicación de la prueba de infusión de ATP es clara. Correspondería a aquellos pacientes en los que los diferentes estudios para esclarecer la etiología del síncope no han sido concluyentes. Su reproducibilidad ha sido consistente según lo publicado por diferentes autores²².

No está aún claro el significado de una respuesta positiva. Se desconoce si simplemente implica una hipersensibilidad inespecífica del nodo AV a diferentes estímulos, si refleja alteraciones del sistema eléctrico de conducción (no detectables mediante estudio electrofisiológico) o si traduce una hipersensibilidad a los estímulos vagales. En relación a esta última hipótesis, Brignole *et al.* comprobaron una normalización en la respuesta al test tras la administración de teofilina y no tras la administración de atropina²¹. Cuestionan de esta forma la responsabilidad que el estímulo vagal tiene sobre la respuesta positiva al test.

Han sido valoradas también las características clínicas entre los pacientes que reponen al test de la mesa basculante y los que responden al ATP²³. Estos últimos pacientes eran mayores, con menor número de episodios sincopales previos, menor duración de los mismos, escasa presencia de pródromos y una mayor prevalencia de hipertensión arterial (HTA).

Sin embargo existen diferencias entre las implicaciones de una respuesta positiva al test de la mesa basculante y de un test de infusión positivo. Hay dudas sobre la utilidad del test de la mesa basculante a la hora de guiar el tratamiento. Estas dudas se fundamentan en la dudosa correlación entre el comportamiento en la prueba y la respuesta clínica real.

No parece ocurrir lo mismo con la infusión de ATP. En el estudio de Brignole²¹, existía una buena correlación entre las alteraciones eléctricas en respuesta a la infusión y las registradas de un modo espontáneo en el mismo grupo de pacientes. Asumiendo este hecho parece lógico pensar que, en este caso, orientar el tratamiento en función de la respuesta al test, es una buena opción. Las dudas surgen a la hora de elegir la terapia más adecuada. Existen estudios que avalan la eficacia del tratamiento con marcapasos (MCP) en estos pacientes²⁴. Hay autores que prefieren adoptar una estrategia progresiva. En este sentido el grupo de Brignole se inclina por el tratamiento oral con teofilina valorando la evolución clínica de los pacientes²¹. Independientemente de la terapia elegida, hacen falta estudios randomizados que valoren las dos opciones a largo plazo.

Protocolo de infusión de ATP

El protocolo de infusión de ATP fue descrito por Flammang²⁵ en 1997. Ha sido seguido por diferentes autores con pocas modificaciones.

Con el paciente en decúbito se monitoriza de forma continua el ECG y la PA de forma no invasiva (Finapres). Se procede a la inyección rápida (< 3 sg) vía intravenosa de 20 mgrs de ATP disueltos en 10 mL de suero fisiológico, seguidos de la infusión en bolo de 20 mL de suero fisiológico (SF). El máximo efecto bradicárdico del ATP se produce en los 10-20 sg posteriores a la infusión. Esta bradicardia es seguida por un periodo de taquicardia sinusal de hasta 2 minutos. La respuesta electrocardiográfica a la infusión de ATP se caracteriza por 5 fases²⁰.

- Fase 1: (Ocurre siempre): enlentecimiento progresivo del ritmo sinusal que termina ya sea con un alargamiento abrupto del intervalo PR (de al menos 20%) o con un bloqueo auriculo ventricular (AV) de segundo grado.
- Fase 2: Bloqueo AV de primer o segundo grado asociado siempre con bradicardia progresiva. Esta fase termina con la desaparición del bloqueo de primer grado o con la aparición de una pausa debida a bloqueo completo o bloqueo seno auricular.
- Fase 3: Pausa de duración variable debida a bloqueo completo o bloqueo senoauricular. En esta fase se producen de forma habitual escapes ventriculares a una media de 1 por cada 5,4 sg. Si los latidos de escape ocurren a una distancia menor de 2,4 segundos se admitirá como duración de la pausa la máxima distancia entre dos latidos consecutivos.
- Fase 4: Vuelta al ritmo pretest.
- Fase 5: Taquicardia sinusal mediada por vía simpática.

Criterios de positividad

Se admite como criterio de positividad de la prueba la presencia de una pausa mayor o igual a 6 sg ($RR_{max} \geq 6000ms$).

Efectos secundarios

En ocasiones se ha descrito la aparición de fibrilación auricular paroxística secundaria a la infusión de ATP. Aunque las pausas inducidas por el ATP se recuperan espontáneamente, se debe realizar la prueba en un medio que disponga de medidas de resucitación cardiopulmonar avanzada.

La prueba de infusión está contraindicada en pacientes con asma o EPOC o en aquellos con cardiopatía isquémica activa.

Conclusiones

La infusión de ATP es un método barato y seguro que permite ir más allá en el estudio de los pacientes con síncope. Aunque el significado de su positividad no está del todo claro en cuanto a la etiología, si parece aportar importantes implicaciones terapéuticas. Hacen falta no obstante estudios randomizados prospectivos que confirmen la utilidad del test de ATP a la hora de orientar el tratamiento.

Bibliografía

1. Day SC, Cook EF, Funkenstein H, Goldma L. Evaluation and outcome of emergency room patients with transient loss of consciousness. *Am J Med* 1982;73:15-23.

2. Morichetti A, Astorino G. Epidemiological and clinical findings in 697 syncopal events. *Minerva Medica* 1998;89:211-20
3. Dermkasian G, Lamb LE. Syncope in a population of healthy young adults. *JAMA* 1958;168:1200-7.
4. Lewis DA, Dhala A. Syncope in pediatric patients. *Pediatr Clin North Am* 1999;46:205-19.
5. Kapoor W. Evaluation and outcome of patients with syncope. *Medicine* 1990;69:169-75.
6. Kapoor W, Peterson J, Wieand HS, Karpf M. Diagnostic and prognostic implications of recurrences in patients with syncope. *Am J Med* 1987;83:700-8.
7. Kapoor WN, Hanusa B. Is syncope a risk factor for poor outcomes? Comparisson of patients with and without syncope. *Am J Med* 1996;100:646-55.
8. Alboni P, Brignole M, Menozzi C *et al.* The diagnostic value of history in patients with syncope with or with out Herat disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1921-8.
9. Kenny RA, Bayliss J, Ingram A, Sutton R. Head up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope. *Lancet* 1986;1:1352-5.
10. Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, Kapoor WN, Kugler J, Lemman BB, Maloney JD, Raviele A *et al.* Tilt table testing for assessing syncope: American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:263-75.
11. Sutton R, Bloomfield DM. Indications, Methodology, and classification of results of tilt table testing. *Am J Cardiol* 1999; 84:10Q-19Q.
12. Raviele A, Menozzi C, brignole M, Gasparini G, Alboni P, Musso G, Lolli G, Oddone D, Dinelli M, Mureddu R. value of head up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerine to assess the origin of unexplained syncope. *Am J cardiol* 1995;76:267-72.
13. Almquist A, Goldemberg IF, Milstein S, Chen MY, Chen X, Hansen R, Gornick CC, Benditt DG. Provocation of bradycardia and hypotension by isoproterenol and upright posture in patients with unexplained syncope. *N Engl J Med* 1989;320:346-51.
14. Moya A, Brignole M, Menozzi C, *et al.* Mechanism of syncope in patients with isolated syncope and in patients with tilt-positive syncope. *Circulation* 2001;104:1261-7.
15. Grimm W, Degenhardt M, Hoffman J, Menz V, Wirths A, Maisch B. Syncope recurrence can better be predicted by history than by heap up tilt testing in untreated patients with suspected neurally mediated syncope. *Eur Heart J* 1997; without pharmacologic intervention 18:1465-9.
16. García Civera R, Sanjuán Mánez R, Ruiz Granell R, Morell Cabedo S, Porres Azpiroz JC, Ruiz Ros V, Botella Solana S. Rendimineto diagnóstico de un protocolo de estudio del síncope de causa no aparente. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:425-30.
17. Lerman B, Belardinelli L. Cardiac electrophysiology of adenosine: basic and clinical concepts. *Circulation* 1991;83:1499-508.
18. Shen WH, Hammill S, Mungert T, Stanton M, Packer D, Osborn M, Wood B, Bailey K, Low P, gresh B. Adenosine: a potential modulator for vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 1996;28: 146-54.
19. Pérez Paredes M, Pico Aracil F, Sánchez Villanueva JG, Exposito Ordóñez E, González Ortega M, González Caballero E, Iñigo García L *et al.* Papel del Adenosin trifosfato en la inducción del síncope mediante test de basculación. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51(2):129-35.
20. Flammang D, Erickson M, Mc Carville S, Church T, Hamani D, Donald E. Contribution of head up tilt testing and ATP testing in assessing the mechanism of vasovagal syndrome. *Circulation* 1999;99:2427-33.
21. Flammang D, Church T, Wayneberger M, Chassing A, Antiel M. Can adenosine 5'-triphosphate be used to select treatment in severe vasovagal syncope?. *Circulation* 1997 Aug 19;96(4): 1201-8.
22. Brignole M, Gaggioli G, Menozzi C, Gianfranchi L, Bartoletti A, Bottoni N, Lolli G, Oddone D, Del Rosso A, Pellinghelli G. Adenosine induced atrioventricular block in patients with unexplained syncope. *Circulation* 1997;96:3921-7.
23. Flammang D, Chassing A, Donal E, Hamani D, Erickson M, Mc carville. Reproducibility of the adenosine 5'-triphosphate test in vasovagal syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiology* 1998 Nov; 9(11):1161-6.
24. Brignole M, Gaggioli G, Menozzi C, Del Rosso A, Costa S, Bartoletti A, Bottoni N, Lolli G. Clinical features of adenosine sensitive syncope and tilt induced vasovagal syncope. *Heart* 2000 Jan; 83(1):24-8.
25. Flammang D, Antiel M, Church T, Chassing A, Hamani D, Donald E, Wayneberger M. Is a pacemaker indicated for vasovagal patients with severe cardioinhibitory reflex identified by the ATP test? A preliminary randomised trial. *Europace* 1999Apr;1(2):140-5.